

## **vfa-Positionspapier Somatische Gentherapie**

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Gentherapie bezeichnet die gezielte Veränderung von Genen durch rekombinante Nukleinsäuren in Zellen von Kranken. So kann eine Nukleinsäuresequenz reguliert, repariert, ersetzt, hinzugefügt oder entfernt werden mit dem Ziel der Diagnose, Vorbeugung, Heilung oder therapeutischen Besserung. Bei gentherapeutischen Eingriffen ist zwischen der Korrektur von Gendefekten in Körperzellen (somatische Gentherapie) und der Veränderung der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) zu unterscheiden. Letztere lehnt der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) ab.

**Seite 1/13**

Die große Bedeutung der somatischen Gentherapie gründet sich darauf, dass diese bei bestimmten Krankheiten eine Kausaltherapie (Behandlung der Krankheitsursache) möglich machen könnte. Derzeit befinden sich die meisten gentherapeutischen Ansätze noch im Forschungs- und Entwicklungsstadium. Im Oktober 2012 ist in der westlichen Welt das erste Gentherapie-Präparat durch die Europäische Kommission zugelassen worden, gegen eine seltene schwere Fettstoffwechselstörung. 2015 wurde in Europa eine weitere Gentherapie – gentechnisch veränderte Viren zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Melanomen – und 2016 eine dritte – zur Behandlung von Kindern mit einem schweren Immundefekt – zugelassen. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat ebenfalls 2015 dem bereits genannten Virenpräparat und im Jahr 2017 drei weiteren Gentherapien die Zulassung erteilt: zwei CAR-T-Zell-basierte Ansätze zur Behandlung von Krebspatienten mit modifizierten Immunzellen und eine zur Behandlung der Leberschen Kongenitalen Amaurose, einer Augenerkrankung, die zur Erblindung führt. Diese drei Gentherapien befinden sich derzeit im europäischen Zulassungsverfahren.

Die USA nehmen bei klinischen Prüfungen somatischer Gentherapien am Menschen eine weltweite Führungsposition ein. Deutschland liegt nach dem Vereinigten Königreich auf Platz 3. Diese Prüfungen sind für den weiteren Fortschritt in der Medizin entscheidend und mittelfristig für den Forschungsstandort Deutschland auch von wirtschaftlicher Bedeutung. Bisher wurden knapp 2.600 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit.

Der vfa spricht sich nachdrücklich für die Weiterentwicklung und Anwendung der somatischen Gentherapie aus, da hiermit die Heilung oder zumindest Linderung bisher nicht oder nur schwer therapierbarer Erkrankungen inkl. bestimmter Erbkrankheiten ermöglicht werden könnte. Eingriffe in die menschliche Keimbahn lehnt der vfa hingegen insbesondere aus ethischen, aber auch aus praktischen Gründen ab.

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 206 04-0  
Telefax 030 206 04-222  
[www.vfa.de](http://www.vfa.de)

## Inhalt

Seite 2/13

ZUSAMMENFASSUNG .....	1
A) Die Grundlagen .....	3
Was ist Gentherapie? .....	3
Was ist somatische Gentherapie? Was ist Keimbahntherapie? ..	3
Welche Potenziale bietet die somatische Gentherapie? .....	4
B) Anwendung der somatischen Gentherapie .....	4
Auf welchem Weg werden Gene an ihr Ziel gebracht?.....	4
In welchen Anwendungsgebieten kann Gentherapie eingesetzt werden? .....	5
Gibt es schon zugelassene gentherapeutische Arzneimittel? .....	5
C) Neue Technologien .....	6
Genome Editing .....	6
CAR-T-Zellen .....	7
D) Aktuelle Situation.....	8
Gibt es ethische Bedenken gegenüber der somatischen Gentherapie? .....	8
Welchen rechtlichen Vorgaben unterliegt die somatische Gentherapie? .....	8
Welche Risiken birgt die somatische Gentherapie? .....	9
E) Position des vfa .....	10
APPENDIX 1 .....	11
EU-Leitlinien zu Gentherapeutika .....	11
Reflection Papers zu Gentherapeutika .....	11
ICH-Dokumente zu Gentherapeutika .....	12
Weitere EMA-Dokumente zu Gentherapeutika .....	12
APPENDIX 2 .....	12
Hintergrundinformation zu klinischen Prüfungen mit Gentherapeutika.....	12
Quellenangaben .....	13

## A) Die Grundlagen

Seite 3/13

### Was ist Gentherapie?

Gentherapie bezeichnet die gezielte Veränderung von Genen durch rekombinante Nukleinsäuren in Zellen von Kranken. So kann eine Nukleinsäuresequenz reguliert, repariert, ersetzt, hinzugefügt oder entfernt werden mit dem Ziel der Diagnose, Vorbeugung, Heilung oder therapeutischen Besserung. Bei gentherapeutischen Eingriffen ist zwischen der Korrektur von Gendefekten in Körperzellen (somatische Gentherapie) und der Veränderung der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) zu unterscheiden.

#### **Gentherapie**

Gentherapie bezeichnet ein biologisches Arzneimittel zur Therapie, Prophylaxe oder Diagnose,

- dessen Wirkstoff eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder ist und bei Menschen verwendet oder verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu
  - regulieren
  - reparieren
  - ersetzen
  - entfernen oder
  - hinzuzufügen
- dessen therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz steht, die es enthält oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Definition gemäß EU-Richtlinie 2001/83/EG. Die Gene dienen dabei als therapeutisch wirksame Stoffe (Arzneistoffe); Impfstoffe zählen jedoch nicht dazu.

### Was ist somatische Gentherapie? Was ist Keimbahntherapie?

Bei gentherapeutischen Eingriffen ist die Korrektur von Gendefekten in Körperzellen, auch als somatische Gentherapie bezeichnet, von den Veränderungen der menschlichen Keimbahn (Keimbahntherapie) klar zu unterscheiden. Genomveränderungen, die im Rahmen der somatischen Gentherapie durchgeführt werden, werden **nicht** an die Nachkommen vererbt.

Der vfa spricht sich nachdrücklich für die Weiterentwicklung und Anwendung der somatischen Gentherapie aus, da hiermit die Heilung oder zumindest Linderung bisher nicht oder nur schwer therapierbarer Erkrankungen inkl. bestimmter Erbkrankheiten ermöglicht werden könnte.

### **Keimbahntherapie**

Gentherapeutische Veränderungen von Zellen, die sich zu Spermien oder Eizellen entwickeln können, bezeichnet man als Keimbahntherapie.

Gentherapeutische Eingriffe in diese Zellen, die zwangsläufig zu einer Vererbbarkeit der eingebrachten Gene führen würden, hält der vfa insbesondere aus ethischen, aber auch aus praktischen Gründen für nicht vertretbar. Zum einen sind die Nebenwirkungen derzeit noch unvorhersehbar, zum anderen ist dadurch auch direkt und irreversibel die Nachkommenschaft betroffen.

Seite 4/13

### **Welche Potenziale bietet die somatische Gentherapie?**

Die große Bedeutung der somatischen Gentherapie ergibt sich daraus, dass sie eine echte Kausaltherapie ist. Bisher stand die Behandlung sogenannter monogenetischer Erbkrankheiten im Vordergrund, die auf den Ausfall der Funktion eines Gens bzw. dessen Produktes zurückzuführen sind. Im Unterschied zur herkömmlichen medikamentösen Therapie erfolgt bei der Gentherapie keine Verabreichung eines direkt wirkenden Arzneimittels; vielmehr sollen die Körperzellen durch die Gabe entsprechender Gene (also des entsprechenden Bauplans) dazu veranlasst werden, die benötigten Proteine selbst zu produzieren. Gentherapie in ihrer engsten Definition (Genkorrektur) bedeutet Reparatur eines defekten Genabschnittes in der Zelle, also ein gezielter Austausch der fehlerhaften Sequenz. Im weiteren Sinne umfasst Gentherapie den Ersatz defekter Gene durch intakte Kopien (Genaddition), die Inaktivierung pathogener Genprodukte (Anti-Gen-Therapie, Antisense-Therapie), oder auch die indirekte Heilung von Krankheiten durch therapeutische Gene. Somit ist der Einsatz von Genen im allgemeinen Sinne eines Arzneimittels (Therapie mit Genen) denkbar und geht weit über die Korrektur ererbter genetischer Defekte (Erbkrankheiten) hinaus.

## **B) Anwendung der somatischen Gentherapie**

### **Auf welchem Weg werden Gene an ihr Ziel gebracht?**

Voraussetzung für die therapeutische Anwendung der somatischen Gentherapie sind effiziente und sichere Methoden, Gene in Körperzellen einzuführen. Dies kann entweder außerhalb des Körpers (*ex vivo*) in kultivierten Zellen oder direkt im Körper (*in vivo*) stattfinden. Die große Herausforderung besteht darin, Gene, die im Vergleich zu den bisherigen Wirkstoffen Riesenmoleküle darstellen, gezielt in möglichst viele Zielzellen einzuschleusen.

Beim *ex vivo* Ansatz müssen in relativ aufwendiger Weise genmodifizierte Zellen, die als Gentherapeutikum dienen, produziert werden. Für die Übertragung von Genen *in vivo* werden virale Vektoren (apathogene und vermehrungsunfähige Virusanteile), synthetische Vektoren (z. B. bioabbaubare Polymere), Lipide sowie physikalische Methoden verwendet. Die Kombination eines solchen Vektors mit dem einzuschleusenden Gen stellt bei dem *in vivo*-Gentransfer das Gentherapeutikum dar.

Die Vektoren unterscheiden sich zum Beispiel in der Effizienz des Gentransfers, der Bevorzugung bestimmter Organe oder Organsysteme sowie der mit dem Vektor verbundenen Sicherheitsaspekte. Da zurzeit das Ausmaß des Gentransfers und das Ausmaß der Genexpression allgemein noch eher gering sind, werden oft hohe Dosen des Vektors benötigt. Dies wirft Bedenken hinsichtlich der Sicherheit auf, da durch hohe Dosen vermehrt Abwehrreaktionen beim Empfänger auftreten können. Weiterhin muss auch die Dauer der Genexpression und damit die Wirkdauer optimiert werden. Diese kann durch unspezifischen Einbau des Gens oder immunologische und entzündliche Reaktionen gegen das Genprodukt oder das Gen selbst stark beeinträchtigt sein. Zudem kann die Antikörperbildung gegen virale Vektoren zum Beispiel eine wiederholte Anwendung verhindern.

Mit neu entwickelten Viren scheinen diese Sicherheitsprobleme – bis auf die Antikörperbildung – weitgehend gelöst zu sein.

### **In welchen Anwendungsgebieten kann Gentherapie eingesetzt werden?**

Die somatische Gentherapie eignet sich nicht nur für die Korrektur monogenetisch verursachter Erbkrankheiten, wie zum Beispiel der Hämophilie und der Mukoviszidose, sondern auch zur Behandlung anderer schwerer Erkrankungen. Fortschritte erhofft man sich zum Beispiel bei der Krebsbekämpfung, in der Virologie (z.B. bei HIV), bei Erkrankungen der Atemwege, des Auges, des Zentralnervensystems, bei Herz-Kreislauf- (Herzinsuffizienz, Gefäßverschlüssen) und entzündlichen Erkrankungen sowie bei Parkinson. Die Gentherapie kann auch angewendet werden, um spezifische Immunantworten oder das Absterben spezifischer Zellen zu stimulieren oder um ein spezifisches Pro-Drug – eine Vorstufe eines Wirkstoffs – zu aktivieren. Therapeutische Anwendungsbereiche ergeben sich insbesondere in Fällen, in denen konventionelle Technologien versagen, beispielsweise, wenn eine Expression des Proteins innerhalb spezifischer Zielzellen gewebespezifisch oder über lange Zeit in regulierbarer Weise stattfinden soll.

### **Gibt es schon zugelassene gentherapeutische Arzneimittel?**

Die Gentherapie ist auch deswegen von Bedeutung, weil sie eine echte Kausaltherapie ist. Derzeit befinden sich die meisten gentherapeutischen Ansätze noch im Forschungs- und

Entwicklungsstadium. Im Oktober 2012 hat die Europäische Kommission das erste Gentherapeutikum in der westlichen Welt zugelassen: ein Gentherapeutikum mit einem Adeno-assoziierten viralen Vektor eines niederländischen Unternehmens gegen Lipoproteinlipase-Mangel; dieses wurde Ende 2014 in Deutschland eingeführt. Das Unternehmen hat allerdings inzwischen die Zulassung des Gentherapeutikums aus wirtschaftlichen Gründen nicht verlängert. 2015 wurde in den USA und der EU ein weiteres Gentherapeutikum – basierend auf einem gentechnisch veränderten onkolytischen Virus – zugelassen, das eine Immunantwort gegen Tumore auslöst und zur Behandlung bestimmter Melanome zugelassen wurde. Der Wirkstoff ist hierbei ein sogenanntes onkolytisches Virus, das von einem abgeschwächten Herpes simplex-Virus abstammt, das gentechnisch so modifiziert wurde, dass es Melanomzellen infizieren, sich in ihnen vermehren kann und sie letztlich abtöten kann. 2016 wurde eine dritte Gentherapie in der EU – zur Behandlung eines schweren Immundefekts bei Kindern zugelassen. Den betroffenen Patienten fehlt ein Enzym namens Adenosin-Desaminase, das essenziell für die Produktion weißer Blutkörperchen ist. Das Gentherapeutikum basiert auf einem retroviralen Vektor und enthält Zellen aus dem patienteneigenen Knochenmark, die teilweise genetisch so verändert wurden, dass sie ein funktionierendes Gen für die Adenosin-Desaminase enthalten.

Das Jahr 2017 brachte für gleich drei neuen Gentherapien die Zulassung durch die FDA mit sich. Zwei davon sind CAR-T-Zellen zur Behandlung von Krebs. Diese Therapieform basiert auf genetisch modifizierten körpereigenen Abwehrzellen, welche das Immunsystem zur Bekämpfung der Tumore aktivieren. Außerdem wurde 2017 auch eine Gentherapie zugelassen, die sich gegen eine erbliche Augenerkrankung, die Lebersche Kongenitale Amaurose richtet. Bei einem Großteil der Patienten führt sie zur Erblindung. Um den Gendefekt, der zu dieser Erkrankung führt, zu beheben, wurde ein genetisch verändertes Virus erzeugt, das die intakte Version des defekten Gens direkt in das Erbgut der Retinazellen integriert. Alle drei Gentherapien befinden sich derzeit im europäischen Zulassungsverfahren.

## C) Neue Technologien

### Genome Editing

In den letzten Jahren haben Techniken vermehrt Aufsehen erregt, bei denen nicht einfach neue Gene in den Organismus eingebracht werden, sondern vielmehr das Genom selbst zielgerichtet verändert wird. So können etwa beschädigte Gene repariert oder mutierte Gene abgeschaltet werden. Diese Technologie wird Genome Editing („Genomchirurgie“) genannt; sie basiert auf der Entdeckung des CRISPR/Cas9-Systems und wird zunehmend populärer. Forscher fanden heraus, dass mit Hilfe dieses Systems, das aus Bakterien stammt und dort eigentlich der Abwehr gegenüber Viren

dient, sehr einfach und gezielt das Erbgut diverser Organismen verändert werden kann.

**Seite 7/13**

### **CRISPR/Cas9**

CRISPR ist eine im Laufe der Evolution entstandene Genomsequenz, mit der sich Bakterien gegen Viren wehren. Im Prinzip handelt es sich hierbei um Fragmente viraler DNA, die auf natürlichem Wege in das Bakteriengenom integriert wurden. Werden diese in RNA übersetzt, binden die RNA-Fragmente an Cas (CRISPR associated)-Proteine. Bei Kontakt mit viraler DNA bzw. RNA, deren Sequenz komplementär zur RNA dieses Komplexes ist, bindet selbiger an die DNA bzw. RNA des Virus. Das Cas-Protein zerstört daraufhin das virale genetische Material; eine Vermehrung und Weiterverbreitung des Virus wird verhindert.

Von besonderer Bedeutung ist das Cas-Protein 9 (Cas9), das die DNA-Doppelhelix aufschneidet. In Kombination mit einem synthetischen RNA-Molekül, einer sogenannten Guide-RNA, die beliebige Wunschsequenzen im Genom erkennt, kann diese „DNA-Schere“ an so ziemlich jede Stelle im Genom geführt werden, um dort einen Schnitt herbeizuführen. Unter Zuhilfenahme des zelleigenen DNA-Reparatur-Apparats können an der Schnittstelle nunmehr zusätzliche DNA-Sequenzen ins Genom integriert werden. Diese Technologie zur Veränderung einzelner Genomsequenzen wurde von den Entdeckern CRISPR/Cas9-System genannt und ist auch als Genomchirurgie oder Genome Editing bekannt.

Im Bereich der Arzneimittelentwicklung steht weiterhin die somatische Gentherapie im Fokus. Momentan werden 91 Gentherapeutika in Phase-III-Studien geprüft (s. APPENDIX 2). Arzneimittel, die auf dem CRISPR/Cas9-System basieren, befinden sich noch nicht in der klinischen Phase. Für die Zukunft mutmaßen viele Experten jedoch einen Trend weg von der bisherigen Vektor-basierten Gentherapie hin zum Genome Editing.

### **CAR-T-Zellen**

2014 erklärten die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) und das Committee for Advanced Therapies (CAT), dass CAR-T-Zellen (CAR = Chimärer Antigen Rezeptor) als Gentherapieprodukte einzustufen sind. CAR-T-Zellen sind herkömmliche T-Zellen, deren Genom dahingehend verändert worden ist, für einen Rezeptor zu kodieren, den sie ansonsten nicht besitzen. Diese Rezeptoren bestehen meist aus verschiedenen Untereinheiten unterschiedlicher

Herkunft, weswegen sie auch als chimäre Rezeptoren bezeichnet werden.

**Seite 8/13**

Die Wirksamkeit solcher CAR-T-Zellen wurde und wird in verschiedenen Ansätzen zur Krebsbehandlung untersucht, wobei zwei solcher Präparate bereits in den USA für erste Krebsarten zugelassen sind. Ziel bei diesen Forschungsansätzen ist es, das Immunsystem des Patienten auf die Krebszellen „scharf“ zu stellen. Dazu werden dem Patienten körpereigene T-Zellen entnommen. In deren Genom wird anschließend eine Sequenz, die für einen Rezeptor kodiert, der für bestimmte Oberflächenproteine der Krebszellen spezifisch ist, eingefügt. Die veränderten T-Zellen werden anschließend wieder in den Körper des Patienten eingebracht (autologe CAR-T-Zellen) und sind nun in der Lage, Krebszellen zu erkennen und zu vernichten. In anderen Ansätzen wird erforscht, inwiefern diese Therapieform mit körperfremden T-Zellen möglich ist (allogene CAR-T-Zellen).

In den meisten Fällen erfolgt das Einbringen der Rezeptorgene in die T-Zellen mittels retroviraler Vektoren. In Zukunft könnte auch in diesem Bereich der Gentherapie das CRISPR/Cas9-System zur Anwendung kommen.

## **D) Aktuelle Situation**

### **Gibt es ethische Bedenken gegenüber der somatischen Gentherapie?**

Die Ziele der Gentherapie - Heilung von Patienten auch mit erblichen Erkrankungen, zumindest jedoch deutliche Verbesserung der Lebensqualität - decken sich völlig mit den grundsätzlichen Absichten und Zielen der ärztlichen Ethik und werden von niemandem ernsthaft in Frage gestellt. Die Korrektur oder der Ersatz eines defekten Gens durch Einführung intakten genetischen Materials in die Körperzellen eines Kranken ist einer Organtransplantation vergleichbar und wirft keine neuen ethischen Fragestellungen auf. Zu diesem Schluss kommt auch die Bundesärztekammer in ihren Gentherapie-Richtlinien.

### **Welchen rechtlichen Vorgaben unterliegt die somatische Gentherapie?**

Für die Gentherapie sind selbstverständlich dieselben Kriterien wie für andere Heilverfahren zu fordern, nämlich Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität. Es hat bei der Anwendung eine dem Krankheitsbild und der Patientengruppe (Patientenkollektiv) entsprechende Nutzen/Risiko-Abschätzung zu erfolgen. Die gesetzlichen Grundlagen für die Herstellung, klinische Prüfung und Zulassung von Gentherapeutika sind insbesondere das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), die Arzneimittelprüfrichtlinien sowie die Verordnung EG Nr. 726/2004 und der Anhang I zur Richtlinie 2001/83/EG, der im Teil IV (Arzneimittel für neuartige Therapien) ausführliche



Anforderungen an gentherapeutische Arzneimittel enthält. Seit dem 30. Dezember 2008 bildet die Verordnung Nr. 1394/2007/EG für neuartige Therapien die Basis für ein zentrales Zulassungsverfahren für Medikamente aus den Bereichen Gentherapie, Zelltherapie und Tissue Engineering (Gewebeersatztherapie) und hat die verschiedenen Regelungsansätze in einzelnen EU-Mitgliedstaaten abgelöst.

Des Weiteren kommen das Gentechnikgesetz sowie gegebenenfalls das Straf- und Zivilrecht zur Anwendung. Weiterhin gelten das ärztliche Berufsrecht und gegebenenfalls das Embryonenschutzgesetz. Auch die Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen der Bundesärztekammer vom 20. Januar 1995 finden Berücksichtigung. Darüber hinaus ist eine Reihe von EU-Leitlinien und ICH-Dokumenten zu beachten (s. APPENDIX 1).

### **Welche Risiken birgt die somatische Gentherapie?**

Seit 1989 sind bereits knapp 2.600 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt worden. Von den aktuell laufenden dienen ca. 95% der Prüfung der Verträglichkeit (Phase I) sowie der Verträglichkeit und Dosisfindung (Phase II). Dabei werden die theoretischen Risiken der Gentherapie wie Tumorbildung durch Einbau der Vektoren an unerwünschten Stellen des Genoms, Auftreten vermehrungsfähiger Vektoren, Etablierung neuer Virusstämme sowie Ausscheiden der Vektoren in die Umwelt intensiv abgeklärt. Gerade die Verwendung viraler Vektoren bedarf in Bezug auf die Gefahr einer Rekombination und der damit verbundenen möglichen Entstehung neuer und pathogener Viren besonderer Beachtung und Sicherheitsabwägungen.

Diese theoretischen Risiken können als relativ gering eingestuft werden. Wichtig ist aber dennoch, weiterhin die Eigenschaften der Vektoren (vor allem auch wegen ihrer stetig verbesserten Potenz), die Grundlagen sowie die pathophysiologische Basis der Gentherapie genau zu erforschen und einer kontinuierlichen Prüfung zu unterziehen. Dies zeigen auch einige Krebsfälle, die bei zunächst sehr Erfolg versprechend verlaufenen Gentherapiestudien in den 2000er Jahren aufgetreten waren.

In den letzten Jahren werden aber vermehrt Erfolge aus klinischen Prüfungen gemeldet („Gene therapists celebrate a decade of progress“, 2011, Science, Vol. 334, p 29; „Gene therapy returns to centre stage“, 2015, Nature, Vol. 526, pp 351-359; „Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease“, 2017, N Engl J Med, Vol. 376, pp 848-855). Dazu zählen insbesondere Gentherapeutika, basierend auf hämatopoetischen Stammzellen, Gentherapeutika gerichtet auf Leber- oder Retinazellen sowie T-Zell-Immuntherapeutika gegen Krebs. Damit sind in den nächsten Jahren einige weitere Zulassungen von Gentherapien zu erwarten.

## E) Position des vfa

Seite 10/13

Die somatische Gentherapie bietet vielversprechende Ansätze einer kausalen Therapie, insbesondere bei Krankheiten, die vorher nur schlecht bzw. palliativ behandelt werden konnten, wie es beispielsweise bei vielen Erbkrankheiten der Fall ist.

Klinische Prüfungen mit Gentherapeutika sind für den weiteren Fortschritt in der Medizin auf diesem Gebiet entscheidend. Bisher wurden weltweit knapp 2.600 klinische Gentherapieprüfungen durchgeführt oder laufen derzeit. Momentan liegt Deutschland mit 92 Studien nach den USA (Platz 1, 1643 Studien) und dem Vereinigten Königreich (Platz 2, 221 Studien) auf Platz 3 bei klinischen Prüfungen zur somatischen Gentherapie, gefolgt von China auf Platz 4 (84 Studien) und Frankreich auf Platz 5 (59 Studien).

Der vfa spricht sich nachdrücklich für die Weiterentwicklung und Anwendung der somatischen Gentherapie aus, stellt sich dem offenen gesellschaftlichen Dialog und trägt seinen Teil dazu bei, dieses Gebiet des therapeutischen Fortschritts der Öffentlichkeit transparent zu machen. Um die Chancen der Gentherapie zu nutzen, beteiligen sich die Mitglieder des vfa an der Erforschung und Erprobung dieser neuen Therapieform. Eingriffe in die menschliche Keimbahn lehnt der vfa hingegen insbesondere aus ethischen, aber auch aus praktischen Gründen ab.

Stand: Januar 2018

## APPENDIX 1

Seite 11/13

### EU-Leitlinien zu Gentherapeutika

- Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products  
(CHMP/GTWP/234523/09)
- Draft guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products  
(EMA/CAT/80183/2014; wird erarbeitet, ersetzt dann CHMP/GTWP/234523/09)
- Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells  
(CHMP/GTWP/671639/2008)
- Development and manufacture of lentiviral vectors  
(CPMP/BWP/2458/03)
- Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products  
(CHMP/GTWP/125459/06)
- Non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors  
(EMA/273974/05)
- Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products  
(CAT/CPWP/686637/2011)
- Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products  
(CHMP/GTWP/60436/07)
- Scientific requirements for the environmental risk assessment of gene-therapy medicinal products  
(CHMP/GTWP/125491/06)

### Reflection Papers zu Gentherapeutika

- Design modifications of gene therapy medicinal products during development  
(CAT/GTWP/44236/2009)
- Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors  
(CHMP/GTWP/587488/2007; revision 1)
- Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis  
(CAT/190186/2012)

## **ICH-Dokumente zu Gentherapeutika**

Seite 12/13

- ICH Considerations - Oncolytic viruses (EMA/CHMP/GTWP/607698/2008)
- ICH Considerations - General principles to address virus and vector shedding (EMA/CHMP/ICH/449035/2009)

## **Weitere EMA-Dokumente zu Gentherapeutika**

- Questions and answers on gene therapy (EMA/CHMP/GTWP/212377/2008)
- Creutzfeld-Jakob disease and advanced therapy medicinal product (EMA/CHMP/CAT/BWP/353632/2010)

## **APPENDIX 2**

### **Hintergrundinformation zu klinischen Prüfungen mit Gentherapeutika**

Die Anzahl klinischer Prüfungen in der Gentherapie wächst beständig. Weltweit wurden bisher knapp 2.600 Studien durchgeführt oder laufen derzeit, knapp 63% davon in den USA und 23% in Europa. 65% und damit der bei weitem größte Teil der Studien richtet sich gegen Krebs, 11% gegen monogene Erbkrankheiten und jeweils 7% gegen Infektionskrankheiten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bis November 2017 wurden 581 Gentherapie-Studien in Europa durchgeführt. In Deutschland wurden bisher 92 Gentherapie-Studien registriert. Damit liegt Deutschland nach den USA mit 1.643 und UK mit 221 Studien an weltweit dritter Stelle, gefolgt von China auf Platz 4 mit 84 Gentherapie-Studien und Frankreich auf Platz 5 mit 59 Studien. Von den insgesamt 2597 registrierten klinischen Prüfungen zu Gentherapie-Produkten, handelt es sich bei 1.476 um Phase-I-Studien, bei 989 um Phase-II-Studien (inklusive Phase I/II) und bei 123 um klinische Prüfungen der Phase III (inklusive Phase II/III).

Bisher wurden beispielsweise folgende Indikationen untersucht, die über verschiedene Krebsarten hinausgehen:

- M. Parkinson
- HIV/Aids
- Infektionskrankheiten
- Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)
- Adenosin-Deaminase-Mangel (ADA-SCID)
- Beta-Thalassämie
- Septische Granulomatose (CGD)
- Hämophilie B (Faktor IX)
- Impotenz
- Chronisches Gelenkrheuma

- Netzhautdefekte
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Schlaganfall
- Adrenoleukodystrophie
- Lipoproteinlipase-Mangel (LPLD)
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
- Wiskott-Aldrich-Syndrom
- Lebersche kongenitale Amaurose

**Seite 13/13**

Im Tierversuch u.a.:

- Alkoholismus
- Alzheimer
- Hypercholesterinämie
- Taubheit

## Quellenangaben

Nature: „A tragic setback“, Vol. 420, 2002

Science: „Second child in french trial is found to have leukemia“, Vol. 299, 2003

Science: „Gene therapists celebrate a decade of progress“, Vol. 334, p. 29, 2011

Nature: „Gene therapy returns to centre stage“, Vol. 526, pp. 351-359, 2015

Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 27. April 2016 in Berlin „Gen-basierte Therapien: endlich auf dem Weg zum Patienten?“ Zusammenfassung unter [https://www.paul-martini-stiftung.de/de/veranstaltungen/2016/2016\\_ws\\_zusammenfassung.pdf](https://www.paul-martini-stiftung.de/de/veranstaltungen/2016/2016_ws_zusammenfassung.pdf)

New England Journal of Medicine: „Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease“, 2017, Vol. 376, pp 848-855

Pharmaprojects Citeline, 2017

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide  
<http://www.abedia.com/wiley/>  
Stand November 2017

DMW: „Gentherapie – Erfolge und viele ungelöste Fragen“, 139  
Nr. 39, S. 1916-1917, 2014

European Medicines Agency – Multidisciplinary: Gene Therapy  
([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000410.jsp&mid=WC0b01ac058002958d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000410.jsp&mid=WC0b01ac058002958d))